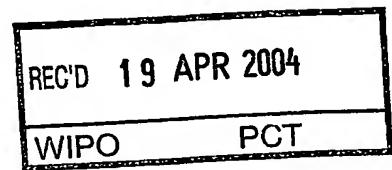


1 0 7 1 2 0 0 4 7 0 0 2 4 0 5

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EP 04/002405

## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 15 377.2

**Anmeldetag:** 03. April 2003

**Anmelder/Inhaber:** Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

**Bezeichnung:** Carbonylverbindungen

**IPC:** C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. Dezember 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

*U. B. Orle*

Nitschke

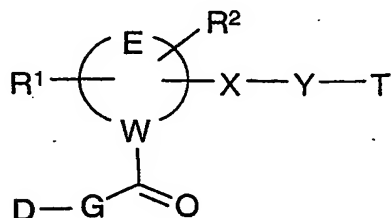
**Merck Patent Gesellschaft  
mit beschränkter Haftung**

**64271 D a r m s t a d t**

## **Carbonylverbindungen**

# Carbonylverbindungen

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

$\text{R}^1, \text{R}^2$  jeweils unabhängig voneinander H, =O, Hal, A, Ethinyl,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{N}_3$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-Ar}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-Het}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$  oder  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen auch einen bicyclisch oder spirocyclisch gebundenen 3- bis 7-gliedrigen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

$\text{R}^3$  H, A,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-Ar}'$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-Het}'$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-Cycloalkyl}$ ,

$\text{R}^4$  H oder A,

W N,  $\text{CR}^3$ , oder ein  $\text{sp}^2$  hybridisiertes C-Atom,

E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen,

der eine Doppelbindung enthalten kann,

D einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$  oder  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$  substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

G  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{NR}^3\text{-}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{O-}$  oder  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{S-}$ ,

X  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{NR}^3\text{CO}[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-}$ ,

Y  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-}$  oder  $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{O}[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{-}$ ,

Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

- 5 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>3</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NOR<sup>3</sup>, =NCOR<sup>3</sup>, =NCOOR<sup>3</sup>, =NOCOR<sup>3</sup> substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch R<sup>3</sup>, Hal, A, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup> und/oder S(O)<sub>n</sub>A substituiert sein kann,
- 10 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 15 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>3</sup>, CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>3</sup> oder -O[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>3</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 20 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>4</sup>, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>COA, NR<sup>4</sup>CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>n</sub>A, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>4</sup> oder -O[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>o</sub>-COOR<sup>4</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
- 25 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Ar, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Het', -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-Cycloalkyl, OR<sup>3</sup>, N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-COOR<sup>3</sup>, -[C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-CON(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>3</sup>COA, NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>, S(O)<sub>m</sub>A und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
- 30 Het' einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-
- 35



Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff,  $=S$ ,  $=N(R^4)_2$ , Hal, A,  $OR^4$ ,  $N(R^4)_2$ ,  $NO_2$ , CN,  $COOR^4$ ,  $CON(R^4)_2$ ,  $NR^4COA$ ,  $NR^4CON(R^4)_2$ ,  $NR^4SO_2A$ ,  $COR^4$ ,  $SO_2NR^4$  und/oder  $S(O)_nA$  substituiert sein kann,

5

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3

bedeuten,

10

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

20

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

25

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

35

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben.

Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

5      Andere Carbonsäureamidderivate sind aus WO 02/48099 und WO 02/57236 bekannt, andere Pyrrolidinderivate sind in WO 02/100830 beschrieben.

10     Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungs-  
gemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der  
aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa,  
oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa,  
15     Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der  
Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von  
Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere,  
20     die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine  
Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen  
Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die  
Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

25     Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode

---

30     Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin  
gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze  
greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein  
und hemmen so die Entstehung von Thromben.

35

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.

Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 beschrieben.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

10

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

15

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

20

K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;  
E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);  
B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);  
M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92

25

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen,

30

intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

5 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

10

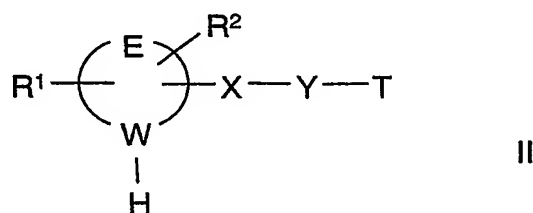
a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

W N und  
G NH bedeuten,

15

eine Verbindung der Formel II

20



worin

25

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, E, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und W N bedeutet

mit einer Verbindung der Formel III

30



worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

35

umsetzt,

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

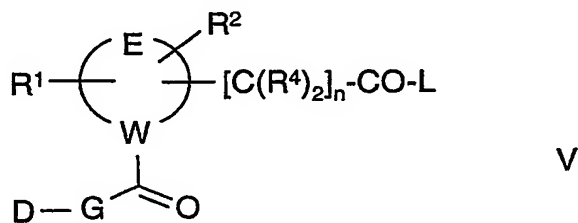
5

$$\text{HNR}^3\text{-[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{-Y-T} \quad \text{IV}$$

10

mit einer Verbindung der Formel V

15



20

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

25

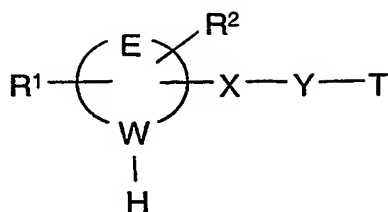
**Deductions**

30

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin W N bedeutet,

35

eine Verbindung der Formel II



II

5

worin

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , E, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und W N bedeutet,

10

mit einer Verbindung der Formel VI



VI

15

worin D und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

20

umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25

~~Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen~~

30

(Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

35



Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

5 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

10 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

20 Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

25 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter D, E, G, W, X, Y, T, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

30 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter  
35 bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

5

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

10

$R^1$  und  $R^2$  bedeuten, jeweils unabhängig voneinander, vorzugsweise z.B. H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, NHCOA oder NHSO<sub>2</sub>A.

15

$R^1$  bedeutet bevorzugt H, =O, COOR<sup>3</sup>, wie z.B. COOA, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>, wie z.B. Methylcarbonyloxy, NHCOA, wie z.B. Acetamino, oder NHSO<sub>2</sub>A, wie z.B. Methylsulfonylamino.

20

$R^2$  bedeutet vorzugsweise H, =O, OH, OA, wie z.B. Methoxy, oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

25

$R^1$  und  $R^2$  bedeuten zusammen auch einen an das



-Ringsystem spirocyclisch oder bicyclisch gebundenen

30

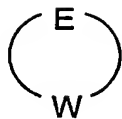
(ankondensierten) 3- bis 6-gliedrigen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen.

Dabei bedeutet der 3- bis 6-gliedrige Carbo- oder Heterocyclus z.B.

Phenyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Imidazolyl, Piperidinyl oder 1,3-Dioxolanyl.

35

$R^1$  und  $R^2$  bedeuten zusammen insbesondere einen an das



-Ringsystem spirocyclisch gebundenen

5 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus. Dabei bedeutet der 3- bis 6-gliedrige Carbocyclus bevorzugt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

$R^3$  bedeutet vorzugsweise H oder A, ferner auch Phenyl oder Benzyl.

$R^4$  bedeutet vorzugsweise H oder A, ganz besonders bevorzugt H.

10  $COR^2$ ,  $COR^3$  bzw.  $COR^4$  bedeutet z.B. CHO oder -COA.

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

15 Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m-

25 sulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-  
30 methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-

aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

5

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup> oder CN substituiertes Phenyl.

10

Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, COOR<sup>2</sup> oder CN substituiertes Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl.

15

Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Methylsulfonylphenyl.

20

Y bedeutet vorzugsweise Het-diyl oder Ar-diyl, besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A, OA, Cl oder F substituiertes 1,4-Phylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl oder Piperidin-diyl.

25

Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-

30

Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -

35

5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-



oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het' kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder

oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-

benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

5 T bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR<sup>2</sup>, =N-CN, =N-NO<sub>2</sub>, =NOR<sup>2</sup>, =NCOR<sup>2</sup>, =NCOOR<sup>2</sup> oder =NOCOR<sup>2</sup> substituiert ist und ferner ein- oder zweifach  
10 durch Hal oder A substituiert sein kann.

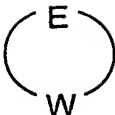
T bedeutet in einer weiteren Ausführungsform vorzugsweise z.B. 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1H-pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2H-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl oder 2-Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl.  
15

20 T bedeutet insbesondere einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S oder =NH substituiert ist.

25 T bedeutet besonders bevorzugt ein- oder zweifach durch =O oder =NH substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl oder 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl.

30 D bedeutet vorzugsweise einfach durch Hal substituiertes Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl, Thiazolyl, Pyrrolyl oder Imidazolyl, besonders bevorzugt einfach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl.

35

Der Rest  bedeutet vorzugsweise Pyrrolidin-1,2-diyl,

5 Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4- oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl, Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder Azetidin-1,2-diyl.

10 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

15 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis In ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I  
20 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia      D      einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-

25

bedeutet;

30 in Ib      D      ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl  
bedeutet;

35 in Ic      R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>      jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>, NHCOA oder NHSO<sub>2</sub>A,



**bedeuten;**

in Id G  $(\text{CH}_2)_n$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$  bedeutet:

5 in le X  $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^3\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n-$  bedeutet;

in If            X            CONH bedeutet.

10 in lg Y Ar-diyl bedeutet,

in Ih Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen bedeutet;

15

in li      T      einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist,  
bedeutet;

20

25 in Ij T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff  
~~substituiertes Piperidin-1-yl, 2-Piperidinyl, 1,3-Pyrazolidin-2-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl,~~  
 1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl,  
 2*H*-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-  
 30 bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,  
 bedeutet;

30

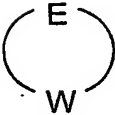
in Ik Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder CN substituiertes Phenyl bedeutet;

35

	in II	D	einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch Hal substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
5		$R^1, R^2$	jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR <sup>3</sup> , OH, OA, NH <sub>2</sub> , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N <sub>3</sub> , Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR <sup>3</sup> , NHCOA oder NHSO <sub>2</sub> A,
10		$R^1$ und $R^2$	zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
		$R^3$	H oder A,
		$R^4$	H oder A,
15		W	N, CR <sup>3</sup> , oder ein sp <sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,
		E	zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen, der eine Doppelbindung enthalten kann,
20		G	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH-,
		X	-[C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> CONR <sup>3</sup> [C(R <sup>4</sup> ) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub> -,
		Y	Ar-diyl,
		Ar	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO <sub>2</sub> A, COOR <sup>2</sup> , SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> oder CN substituiertes
25		T	einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist,
30		A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
35		Hal	F, Cl, Br oder I,
		n	0, 1 oder 2,

bedeuten;

	in Im	D	ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl,
5		R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR <sup>3</sup> , OH, OA, NH <sub>2</sub> , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N <sub>3</sub> , Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR <sup>3</sup> , NHCOA oder NHSO <sub>2</sub> A,
		R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
10		R <sup>3</sup>	H oder A,
		R <sup>4</sup>	H oder A,
		W	N, CR <sup>3</sup> , oder ein sp <sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,
15		E	zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen, der eine Doppelbindung enthalten kann,
		G	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH-,
20		X	CONH,
		Y	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,
25		T	ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff
<hr/>			
			1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza- bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
30		A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C- Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
		Hal	F, Cl, Br oder I,
35		n	0, 1 oder 2,
			bedeuten;

	in In	D	ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl,
5		R <sup>1</sup>	H, =O, COOR <sup>3</sup> , OH, OA, NH <sub>2</sub> , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N <sub>3</sub> , Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR <sup>3</sup> , NHCOA oder NHSO <sub>2</sub> A,
		R <sup>2</sup>	H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
10		R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
		R <sup>3</sup>	H oder A,
		R <sup>4</sup>	H oder A,
15			Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4- oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl,
20			Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder Azetidin-1,2-diyl,
		G	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH-,
		X	CONH,
25		Y	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,
30		T	ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
35		A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
bedeuten,

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

15

20

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

25

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV, V, VI sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

30

35

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin

oder Chinolin oder eines Überschusses der Phenolkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V

umsetzt.  
Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen

Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

5

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

10

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel V.

15

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

20

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

25

Verbindungen der Formel I können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel VI

30

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

35

In den Verbindungen der Formel VI bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Aryl-sulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Verbindungen der Formel I können weiterhin vorzugsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel D-NH<sub>2</sub>, worin D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einem Chloroformiatderivat, z.B. 4-Nitrophenylchlorformiat zu einem intermediären Carbamat umsetzt, und dieses anschließend mit einer Verbindung der Formel II umsetzt. Dies geschieht unter Bedingungen wie oben beschrieben.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR"

tragen, worin R' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind,



nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluylyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor

chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernt werden kann, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-

Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

5 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

25

Die Gruppen Boc, CBZ und die mit ihnen in Verbindung mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

30

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die

35

- oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.
- Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
- Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.
- Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit  $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$  umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan

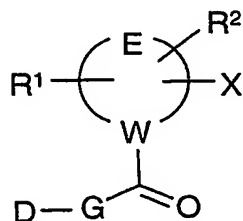
oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-  
additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äqui-  
valenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel  
wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-  
men insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche  
10 Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.  
Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwas-  
serstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Ortho-  
phosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere  
15 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische  
ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.  
Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure,  
Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,  
20 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascor-  
binsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure,  
Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-  
Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefel-  
säure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate,  
25 können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der

30 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium-  
oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, ins-  
besondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden  
Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanol-  
amin können verwendet werden.  
35

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel I-1



1-1

worin

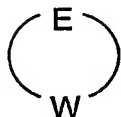
10

**D** ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl,

**R<sup>1</sup>** H, OH, OA, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Ethinyl,

15

$R^2$  H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,



Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-

20

oder 3,5-diyl,

G  $(\text{CH}_2)_n$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ ,

X                      COOH,

**A** Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2.

bedeuten, sowie deren Isomere und Salze.

30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

**3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-oxazolidin-4-carbonsäure,**

**3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure,**

sowie deren Isomere und Salze.

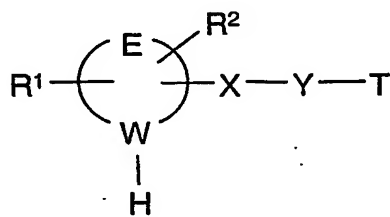
Die Verbindungen sind beschrieben in Beispiel 2.

35

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die Verbindungen

(2R,4S)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure,  
 (2R,4R)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure,  
 (2R,4S)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-alkylester,  
 (2R,4R)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-alkylester,  
 wobei alkyl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome hat,  
 sowie deren Isomere und Salze.  
 Die Herstellung ist in Beispiel 8a beschrieben.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Zwischenverbindungen der Formel I-2



I-2

20 worin

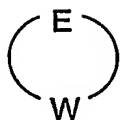
$\text{R}^1$  H,  $\text{COOR}^3$ , OH, OA,  $\text{NH}_2$ , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  $\text{N}_3$ , Ethynyl, Vinyl, Allyloxy,  $-\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NHCOA}$  oder  $\text{NHSO}_2\text{A}$ ,

$\text{R}^2$  H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen auch einen spiracyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

$\text{R}^3$  H oder A,

30



Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-

oder 3,5-diyl,

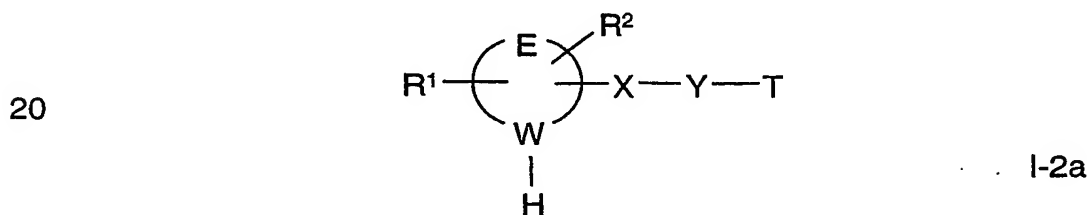
G  $(\text{CH}_2)_n$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ ,

35

X  $\text{CONH}$ ,

- Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,
- 5 T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
- A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
- 10 Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1 oder 2,
- bedeuten, sowie deren Isomere und Salze.

15 Gegenstand der Erfindung sind insbesondere auch die Zwischenverbindungen der Formel I-2a,

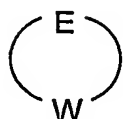


worin

- 25 R<sup>1</sup> H, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N-Ethynyl, Vinyl, Allyl, OCOR<sup>3</sup>, NHCOA oder

NHSO<sub>2</sub>A,

- R<sup>2</sup> H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
- 30 R<sup>3</sup> H oder A,



Pyrrolidin-1,2-diyl,

- G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-,
- 35 X CONH,

- Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,
- 5 T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
- A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
- 10 Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1 oder 2,
- bedeuten, sowie deren Isomere und Salze.

- 15 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, (R)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, (2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,
- 20 4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, (R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,
- 25 (2*R*,4*R*)-4-Methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,
- sowie deren Isomere und Salze.

Die Herstellung ist beschrieben z.B. in Beispiel 1 und 7.

- 30 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.
- 35



Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wässrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren

Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

5 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veteri-  
närmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder  
anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale),  
parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbin-  
10 dungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzyl-  
alkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine,  
Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.  
Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees,  
Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen An-  
15 wendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugs-  
weise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen  
oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder  
oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch  
20 lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von  
Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen  
können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-,  
Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beein-  
flussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-,  
25 Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein  
oder mehrere Vitamine

---

30 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen  
Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thrombo-  
embolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt,  
Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose  
nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren,  
35 Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,  
10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit  
20 Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. R<sub>f</sub>-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

25 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M<sup>+</sup>

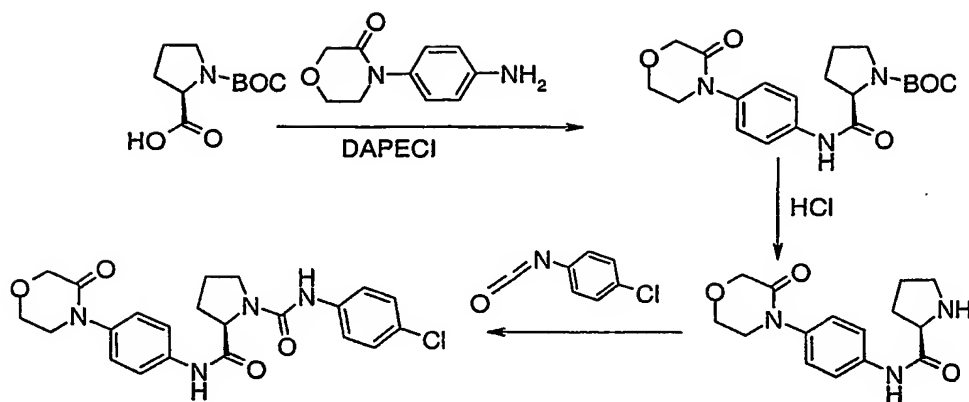
---

ESI (Electrospray Ionization) (M+H)<sup>+</sup> (wenn nichts anderes angegeben)

### 30 Beispiel 1

Die Herstellung von (R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema:

35



5

10

15

20

25

1.1 Eine Lösung von 1.0 g (5.2 mMol) 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on in 25 ml Dimethylformamid wird nacheinander mit 0.8 g (5.2 mMol) 1-Hydroxybenzotriazolhydrat, 1.12 g (5.2 mMol) D-Boc-Prolin, 2 g (10.4 mMol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 1.26 ml N-Methylmorpholin versetzt und die so erhaltene Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum zu Trockne eingedampft, der Rückstand in 10 ml 5%ige Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und die Natriumhydrogencarbonatlösung zwei mal mit je 10 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand mit 20 ml Diethylether verrieben. Man erhält so 1.4 g 2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester als weißes

30

35

1.2 Eine Lösung von 1.4 g (3.60 mMol) 2-[4-(3-Oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester in 20 ml Dioxan wird mit 40 ml 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und nacheinander mit je 10 ml Dioxan und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält so 1.1 g

Pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid als weißes Pulver; ESI 290.

5 1.3 Eine Lösung von 200 mg (0.61 mMol) Pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid und 1 ml Triethylamin in 5 ml Methylenchlorid wird mit 95 mg (0.61 mMol) 4-Chlorphenylisocyanat versetzt und die Reaktionslösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung  
10 mit je 5 ml 1N Salzsäure und Wasser gewaschen und die Methylenchloridlösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhält so 120 mg der  
15 Titelverbindung ("A1") als weißes Pulver; ESI 443; F. 227.6°.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 457; F. 147°  
20 (Zersetzung);

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 461; F. 155°;

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 461;  
25

---

trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 511; F. 147°;

(R)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 471; F. 140°;  
30

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}.

35

(R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-  
{[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

### Beispiel 1a

5

(R)-1-(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid ("AB1")

10 Eine Lösung von 1.35 g (4.66 mmol) Pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid in 30 ml Dimethylformamid wird nacheinander mit 0.71 g (4.66 mmol) 1-Hydroxybenzotriazolhydrat, 0.76 g (4.66 mmol) 5-Chlor-thiophencarbonsäure, 1.79 g (9.33 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und  
15 1.13 ml N-Methylmorpholin versetzt und die so erhaltene Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum zu Trockne eingedampft, der Rückstand in 10 ml 5%ige Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und die  
20 Natriumhydrogencarbonatlösung zweimal mit je 10 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand mit 20 ml Diethylether verrieben. Man erhält so 1.2 g  
25 (59.4%) "AB1", ESI 434; F. 195°.

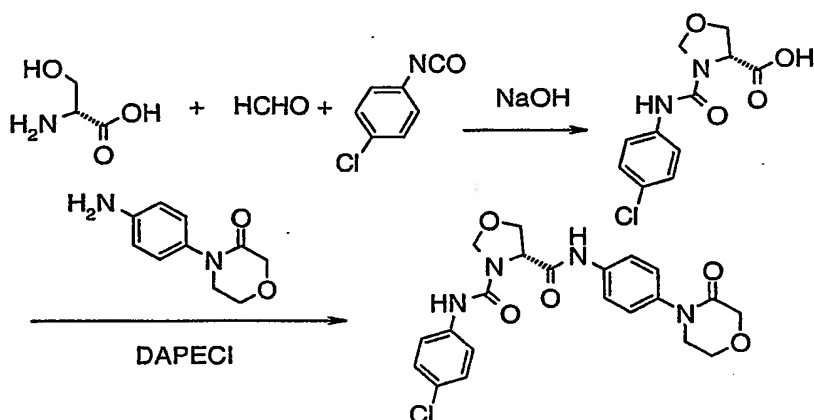
Analog erhält man die Verbindung

30 (R)-1-(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 448; F. 113° (Zersetzung).

35

**Beispiel 2**

Die Herstellung von (R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid] ("A2") erfolgt analog nachstehendem Schema:



2.1 Eine Lösung von 2.10 g (20.0 mmol) D-Serin in 10 ml 1N wässriger Natronlauge wird mit 1.49 ml (20.0 mmol) 37%iger wässriger Formaldehydlösung versetzt. Die entstandene Lösung wird 18 Stunden bei 5 °C belassen. Die Lösung wird auf 80 °C erhitzt, 6.14 g (40 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man lässt abkühlen und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (R)-3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-oxazolidin-4-carbonsäure als farbloser Feststoff; ESI 271.

2.2 Eine Lösung von 541 mg (2.00 mmol) (R)-3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-oxazolidin-4-carbonsäure und 384 mg (2.00 mmol) 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on in 4 ml Dimethylformamid (DMF) wird mit 498 mg (2.60 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-



Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A2") als farbloser Feststoff; ESI 461.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

5

(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 459;

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 459;

10

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473;

(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 439;

15

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 453;

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 477;

20

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 477;

(4R,5R)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473;

25

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 454;

(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 440;

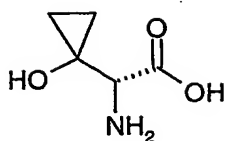
30

(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-chlor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473.

### Beispiel 2a

35

Analog Beispiel 2 erhält man, ausgehend von Clonidin

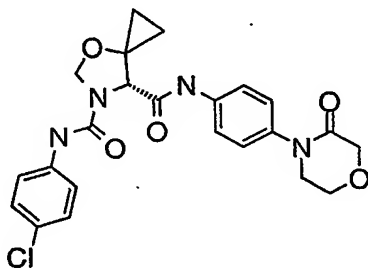


5

die nachstehende Verbindung

4-Oxa-6-aza-spiro[2.4]heptan-6,7-dicarbonsäure-6-[(4-chlorphenyl)-amid]-7-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid]

10

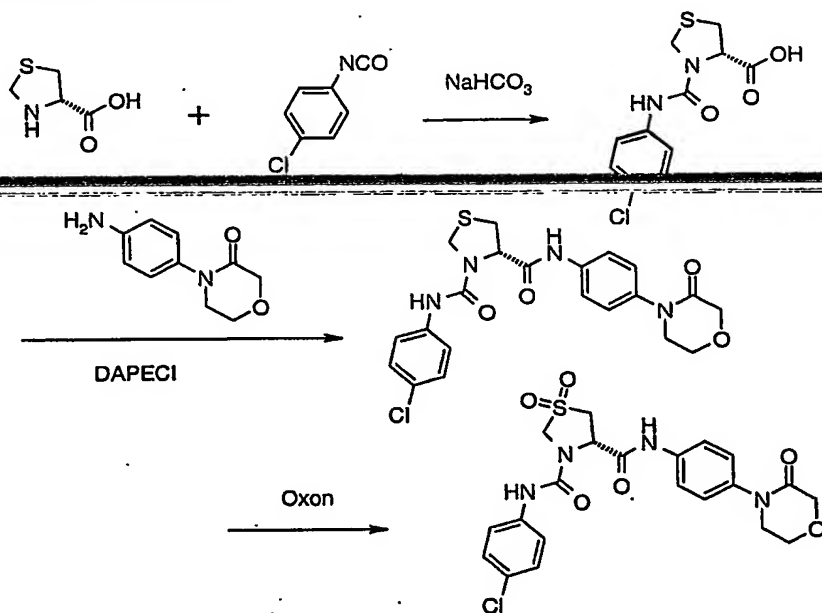


15

### Beispiel 3

Die Herstellung von (S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlorphenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid] ("A3") und (S)-1,1-Dioxo-1 $\lambda^6$ -thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlorphenyl)-amid] 4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid] ("A4") erfolgt analog nachstehendem Schema:

20



25

30

35

3.1 Eine Lösung von 4.54 g (54.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 3.60 g (27.0 mmol) 2-(S)-Thiazolidin-4-carbonsäure in 50 ml Wasser wird auf 80° C erhitzt und 8.46 g (54.0 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man lässt abkühlen und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 1 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (S)-3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-thiazolidin-4-carbonsäure als farbloser Feststoff; ESI 287.

3.2 Eine Lösung von 573 mg (2.00 mmol) (S)-3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-thiazolidin-4-carbonsäure und 384 mg (2.00 mmol) 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on in 4 ml Dimethylformamid (DMF) wird mit 498 mg (2.60 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlorphenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A3") als farbloser Feststoff; ESI 461.

3.3 Eine Suspension von 450 mg (0.976 mmol) "A3" in 50 ml Methanol

Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: (S)-1,1-Dioxo-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlorphenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A4") als farbloser Feststoff; ESI 493.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

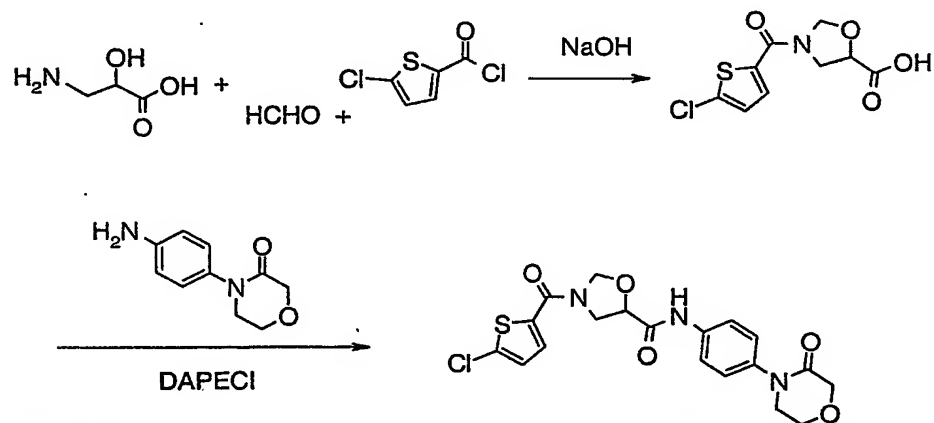
(S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 475;

(S)-1,1-Dioxo-1λ<sup>6</sup>-thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 507;

(R)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid], ESI 455.

#### Beispiel 4

Die Herstellung von 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid ("A5") erfolgt analog nachstehendem Schema:



4.1 Eine Lösung von 2.00 g (19.0 mmol) DL-Isoserin in 10 ml 1N wässriger Natronlauge wird mit 1.48 ml (19.9 mmol) 37%iger wässriger Formaldehydlösung versetzt. Die entstandene Lösung wird 18 Stunden bei 5 °C belassen. Zu dieser Lösung wird bei einer Innentemperatur von 0 – 5 °C eine Lösung von 3.46 g (19.1 mmol) 5-Chlorthiophencarbonylchlorid in 10 ml Aceton zugetropft. Während des Zutropfens wird durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat der pH auf einen Wert über 7 gehalten. Nach beendeter Zugabe lässt man auf Raumtemperatur erwärmen, gibt Wasser zu und extrahiert mit tert.-Butylmethylether. Die wässrige Phase

wird mit 1N HCl angesäuert und mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Diese organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure als farbloser Feststoff; ESI 262.

5

4.2 Eine Lösung von 500 mg (1.91 mmol) 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure und 367 mg (1.91 mmol) 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on in 5 ml Dimethylformamid (DMF) wird mit 479 mg (2.50 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid ("A5") als farbloser Feststoff; ESI 436.

10

15

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

20

3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid, ESI 450;

3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid, ESI 430.

25

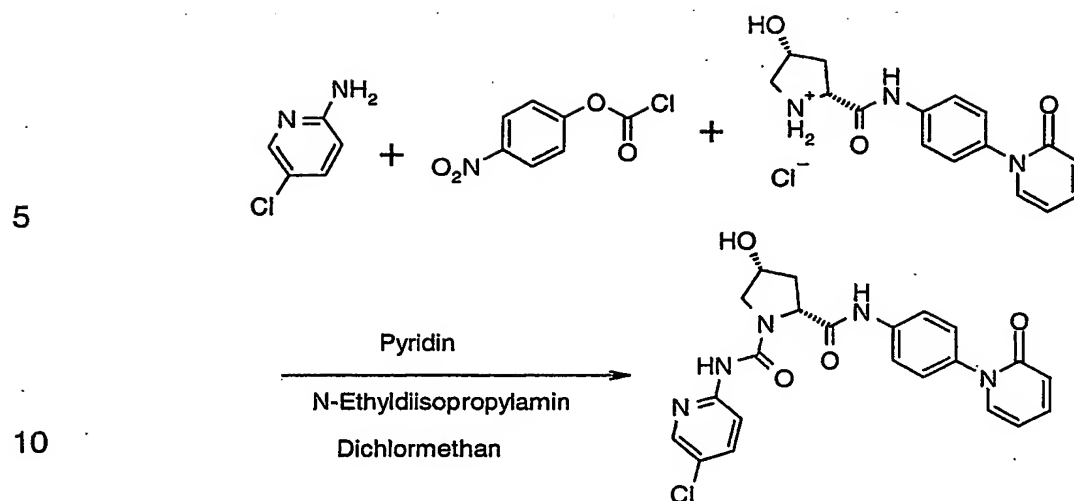
---

#### Beispiele

30

Die Herstellung von (2*R*,4*R*)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("A6") erfolgt analog nachstehendem Schema:

35



15 Zu einer Lösung von 570 mg (4.43 mmol) 2-Amino-5-chlorpyridin und 0.73 ml (9.0 mmol) Pyridin in 50 ml Dichlormethan werden 894 mg (4.43 mmol) 4-Nitrophenylchlorformiat gegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zu der entstandenen Suspension werden 1.49 g (4.43 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidinium-chlorid und 1.5 ml (9.0 mmol) N-Ethyldiisopropylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol 95:5 als Laufmittel chromatographiert: (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid] ("A6")

20

25

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

- 30 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 460;
- (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 455;
- 35 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 472;

(R)-4,4-Dimethoxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 498;

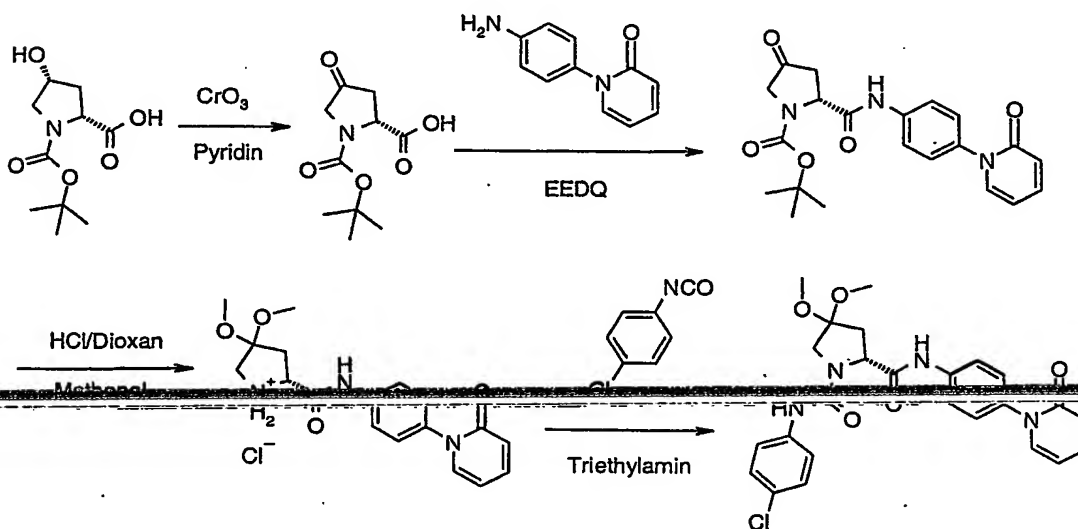
(R)-4,4-Dimethoxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 504;

(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(6-chlorpyridin-3-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 454;

(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(6-chlorpyridin-3-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid}, ESI 455.

### Beispiel 6

Die Herstellung von (R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("A7") erfolgt analog nachstehendem Schema:



6.1 Zu einer auf 0 °C gehaltenen Mischung von 22 ml Pyridin und 50 ml Dichlormethan werden 12.2 g (122 mmol) Chrom(VI)-oxid gegeben und bei gleicher Temperatur 30 min gerührt. Man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmen und tropft innerhalb von 5 min eine Lösung von 5.00 g cis-Boc-4-Hydroxy-D-prolin in 80 ml Dichlormethan zu. Nach 1

Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 1 N HCl und tert.-Butylmethylether verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und aus Diethylether/Petrolether umkristallisiert: Boc-4-Keto-D-prolin als farbloser Feststoff; ESI 130.

6.2 Eine Suspension von 459 mg (2.00 mmol) Boc-4-Keto-D-prolin und 372 mg (2.00 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-1*H*-pyridin-2-on in 25 ml Toluol wird mit 742 mg (3.00 mmol) Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat (EEDQ) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 200 ml tert.-Butylmethylether zugegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Zum Filtrat werden 200 ml Petrolether gegeben und der so entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-4-Oxo-2-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester als bräunlicher Feststoff; ESI 398.

6.3 Eine Suspension von 400 mg (1.01 mmol) (R)-4-Oxo-2-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 5 ml 4 N HCl in Dioxan wird mit 10 ml Methanol versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft: (R)-4,4-Dimethoxy-2-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidinium-chlorid als bräunlicher Feststoff; ESI 344.

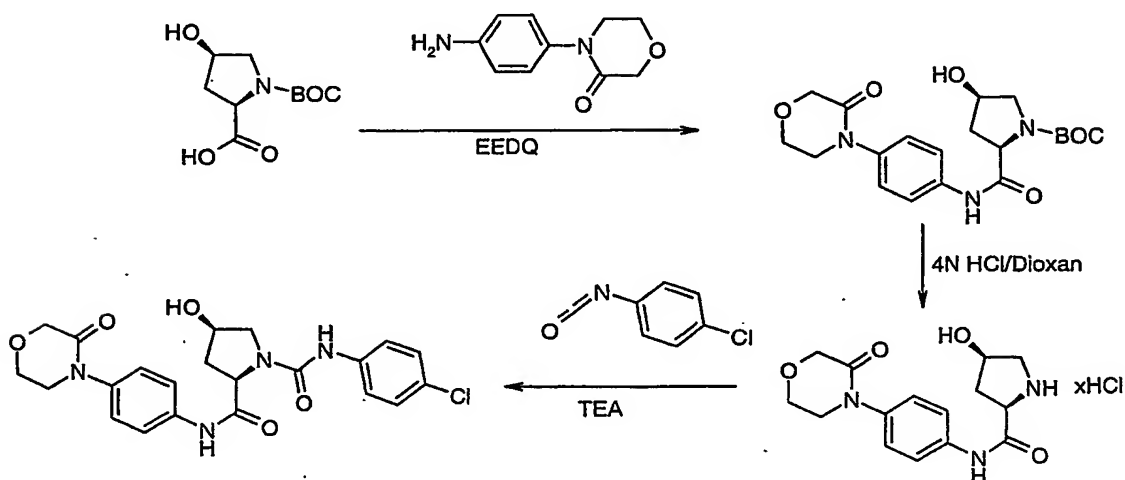
6.4 Eine Lösung von 250 mg (0.658 mmol) (R)-4,4-Dimethoxy-2-[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidinium-chlorid in 10 ml Dichlormethan wird mit 0.12 ml Triethylamin und 127 mg (0.830 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol 95:5 als Laufmittel chromatographiert: (R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-1,2-



dicarbonsäure-1-[(4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid} ("A7") als farbloser Feststoff; ESI 497.

### Beispiel 7

Die Herstellung von (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A8") erfolgt analog nachstehendem Schema:



7.1 Eine Suspension von 15 g (64.86 mmol) cis-N-BOC-4-hydroxy-D-Prolin und 12.47 g (64.86 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-2-on in 250 ml Toluol wird mit 16 g (12.86 mmol) Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydro-chinolin-1-carboxylat (EEDQ) versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, nacheinander mit je 50 ml Toluol und Diethylether gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Man erhält so 24.5 g (93.2%) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*ter.t*-butylester als grau-weisses Pulver. ESI 406.

7.2 Eine Lösung von 15 g (37 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester in 200 ml Dioxan wird mit 300 ml 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit je 50 ml Dioxan und Diethylether gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Man erhält so 12.64 g (100%) (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure [4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid als weißes Pulver. ESI 306.

7.3 12.64 g (36.98 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid werden in 1200 ml Dichlormethan suspendiert und unter Eisbadkühlung mit 5.4 ml Triethylamin versetzt. Zu der Mischung tropft man anschließend die Lösung von 5.96 g (38.83 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat in 100 ml Dichlormethan bei 2 °C innerhalb 1.5 Stunden zu, und läßt dann die Reaktionslösung noch weitere 30 min unter Eiskühlung rühren. Danach wird die Dichlormethanolösung nacheinander mit je 100 ml 1N Salzsäure und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Einengen der Methylenchloridlösung auf 1/3 des ursprünglichen Volumens am Rotationsverdampfer wird das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit 50 ml Petrolether gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Man erhält so 14.6 g (86%) (2R,4R)-4-Hydroxy-

pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A8") als weisses Pulver, ESI 459; F. 216°.

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}, ESI 473; F. 250°;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid], ESI 453; F. 160°;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 477; F. 135°;

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid], ESI 454;

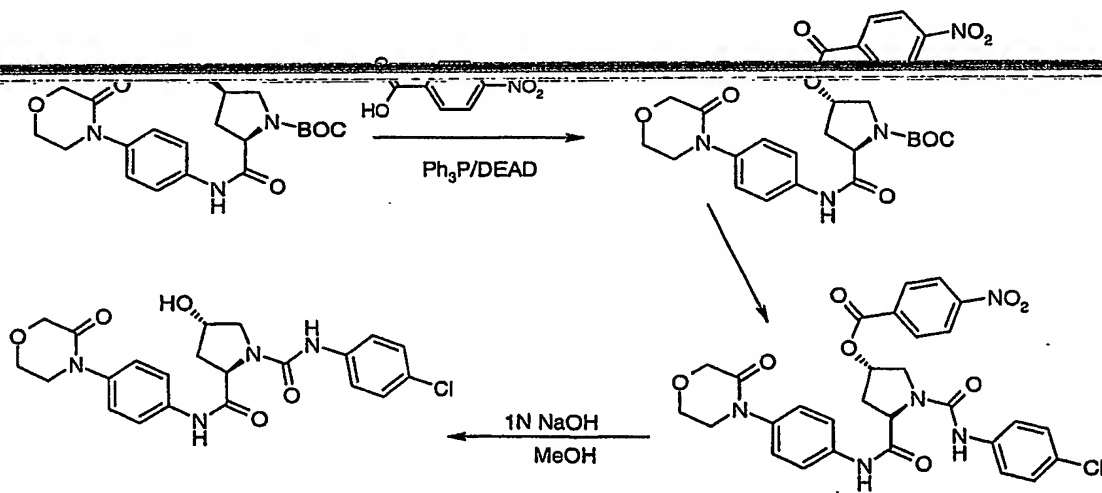
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid], ESI 471;

(2R,3R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],

(2R,3S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

### Beispiel 8

Die Herstellung von (2R,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} erfolgt analog nachstehendem Schema:



8.1 Zu einer Lösung von 7.0 g (7.26 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester, 5.77 g (34.5 mmol) p-Nitrobenzoesäure und 9.18 g (35 mmol) Triphenylphosphin in 350 ml Tetrahydrofuran tropft man bei 0 °C unter Stickstoff 5.51 ml (35 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) zu. Anschliessend lässt man die Reaktionsmischung 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren, dampft sie im Vakuum zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 20 ml Methylenchlorid, wäscht die Methylenchloridlösung nacheinander mit je 10 ml gesättigter Kochsalzlösung und Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand mit 30 ml Diethylether verrieben. Man erhält so 8.5 g (88.8%) (2R,4S)-4-(4-Nitro-benzoyloxy)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*ter.t.*-butylester als leicht gelbe Kristalle, ESI 555.

8.2 Analog zu Beispiel 7 erhält man aus (2R,4S)-4-(4-Nitro-benzoyloxy)-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester die Verbindung 4-Nitro-benzoesäure (3S,5R)-1-(4-chlor-phenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-ylester als gelbliche Kristalle, ESI 608.

~~8.2 Die Lösung von 50 mg (0.096 mmol) 1-(4-chlor-phenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-ylester in 2 ml Methanol wird unter Eiskühlung mit 0.075 ml 1N Natronlauge versetzt und die Reaktionsmischung 15 min. gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit 2 ml Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhält so 35 mg (93%) (2R,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid] als farblose Kristalle, ESI 459, F. 243° (Zersetzung).~~

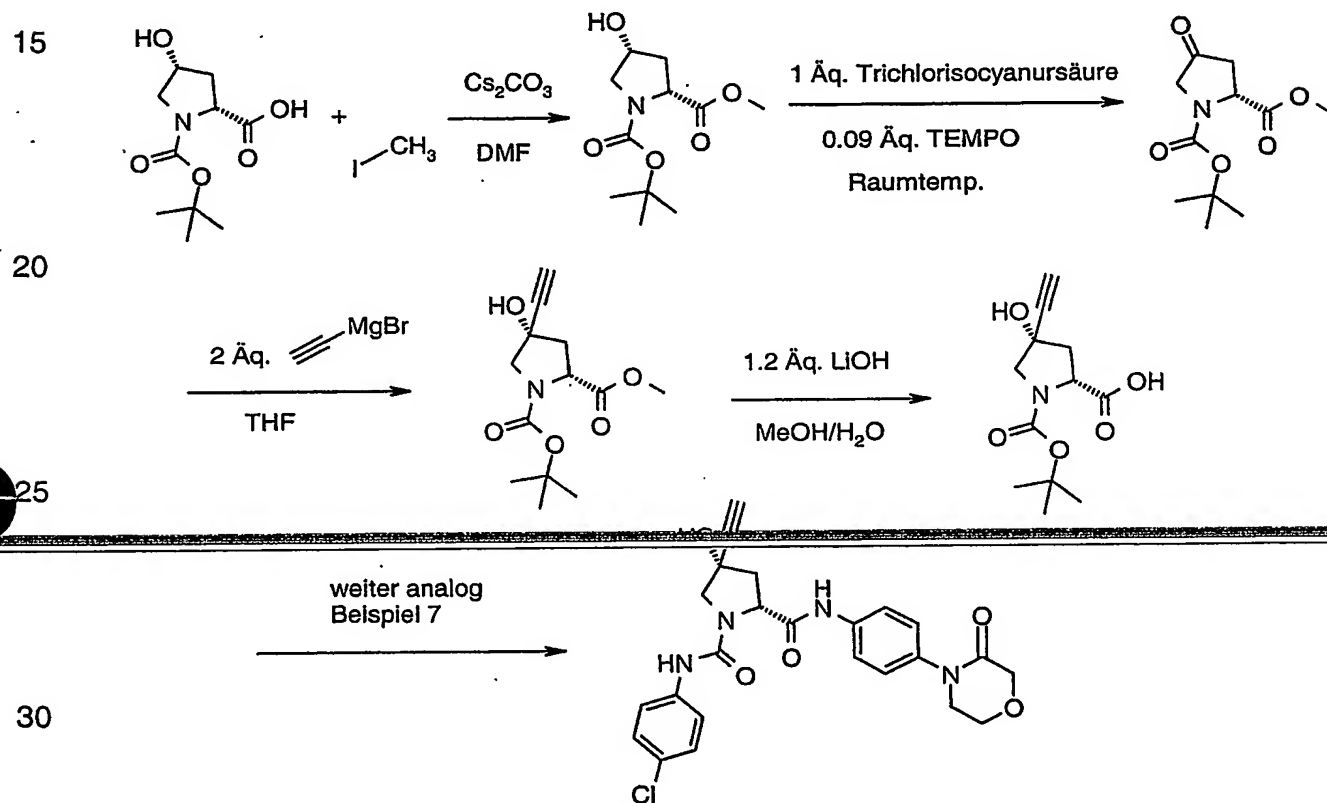
Analog erhält man

(2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid], ESI 459; F. 253°;

3,4-Dihydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

### Beispiel 8a

Die Herstellung von (2R,4S)-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} erfolgt analog nachstehendem Schema:



### Beispiel 9

Die Herstellung von (2R,4S)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A9") und

(2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-  
 {[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A10") erfolgt analog  
 nachstehendem Schema:

5

10

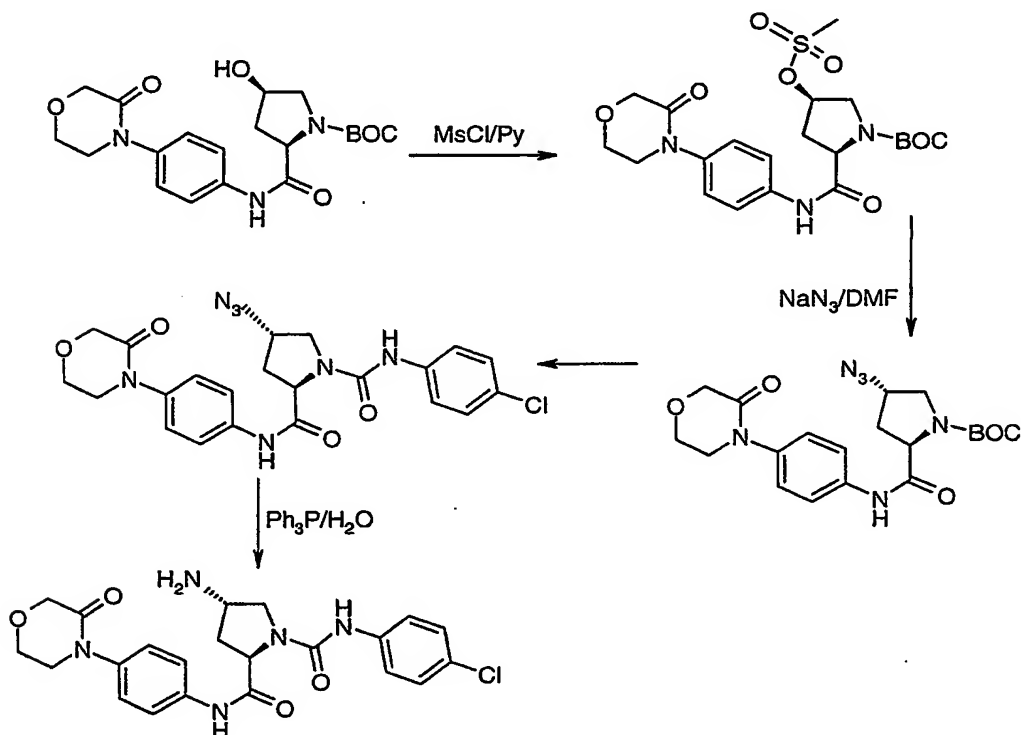
15

20

25

30

35



9.1 Eine Lösung von 4.5 g (11.1 mmol) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 20 ml Pyridin wird unter Eiskühlung mit 1.3 ml (16.65 mmol)

Methansulfonsäurechlorid tropfenweise versetzt und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Anschließend wird das Pyridin im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 ml gesättigter Citronensäurelösung versetzt und die saure Lösung zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nun mit 10 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 5.4 g (100%) (2R,4R)-4-Methansulfonyloxy-2-

[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester als gelbes Öl, ESI 484.

5 9.2 Eine Mischung von 5.4 g (11.7 mmol) (2R,4R)-4-Methansulfonyl-oxy-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbon-säure-*tert.*-butylester und 3.69 g (56.8 mmol) Natriumazid in 50 ml Dimethylformamid (DMF) wird 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wird von Unlöslichem abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zu Trockne  
10 eingedampft. Der Rückstand wird dann mit 20 ml Wasser gelöst und die wässrige Lösung zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden schließlich einmal mit 10 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.  
15 Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 4.8 g (100%) (2R,4S)-4-Azido-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester als leicht gelbe Kristalle, ESI 431.

20 9.3 Analog zu Beispiel 7 erhält man aus (2R,4S)-4-Azido-2-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester die Verbindung (2R,4S)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid] 2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A9") als weißes  
25 Pulver, ESI 459, F. 145°.

9.4 Eine Lösung von 25 mg (0.052 mmol) "A9" und 20.46 mg  
(0.08mmol) Triphenylphosphin in einer Mischung aus 0.5 ml Tetrahydro-  
30 furan und 0.5 ml Wasser wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird nach Abfiltrieren des ausgefallenen Triphenylphosphin-oxids das Filtrat zu Trockne eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser/0.1% Trifluoressigsäure) gereinigt.  
35 Man erhält so 12 mg (40%) (2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-

1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("10")  
als farblose Kristalle, ESI 458.

Analog erhält man die Verbindungen

5

(2R,4R)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} und  
(2R,4R)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

10

Aus den 4-Aminoverbindungen erhält man durch

a) Umsetzung mit Acetylchlorid die Verbindungen

15

(2R,4S)-4-Acetamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} und  
(2R,4R)-4-Acetamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid};

20

b) Umsetzung mit Mesylchlorid die Verbindungen  
die Verbindungen

25

(2R,4S)-4-Methylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} und  
(2R,4R)-4-Methylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure- 1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

---

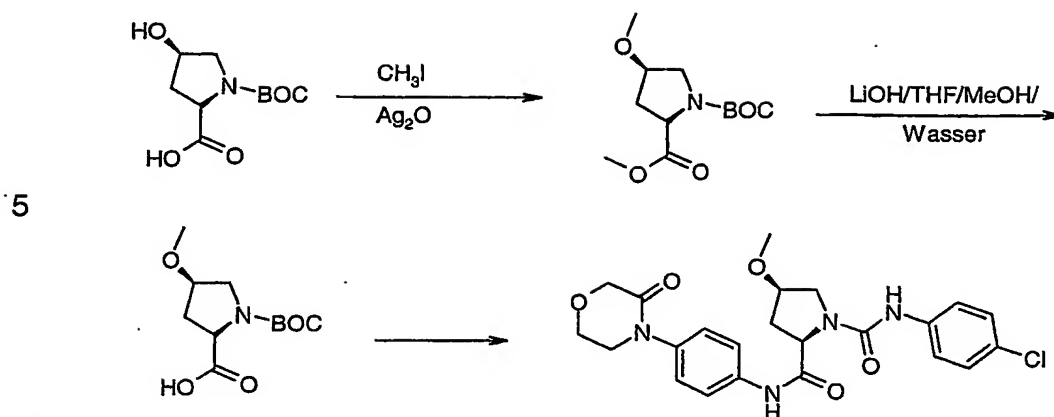
### Beispiel 10

30

Die Herstellung von (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A11") erfolgt analog nachstehendem Schema:

35





10.1 Eine Mischung von 1 g (4.32 mmol) cis-N-BOC-4-Hydroxy-D-prolin und 3.31 g (14.27 mmol) Silberoxid in 15 ml Aceton wird unter Stickstoff mit 0.94 ml (15.1 mmol) Methyliodid versetzt und die Reaktionsmischung 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedunstet. Man erhält so 1 g (89.2%) cis-N-BOC-4-Methoxy-D-prolin-methylester als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird, ESI 260.

10.2 Eine Lösung von 1 g (3.85 mmol) cis-N-BOC-4-Methoxy-D-prolin-methylester in 75 ml Tetrahydrofuran (THF) wird mit 25 ml Methanol, 25 ml Wasser und 0.28 g (11.57 mmol) Lithiumhydroxid versetzt und die Reaktionslösung 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Methanol und das THF am Rotationsverdampfer abgezogen und die wässrige Lösung nach einmaligem Ausschütteln mit 10 ml Methylenchlorid mittels gesättigter Citronensäurelösung auf pH 2 angesäuert und die saure Lösung zweimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 0.5 g (53%) cis-N-BOC-4-Methoxy-D-prolin als helles Öl, das allmählich kristallisiert, ESI 246.

10.3 Analog zu Beispiel 7 erhält man aus cis-N-BOC-4-Methoxy-D-prolin die Verbindung (2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} ("A11") als weisses Pulver, ESI 473, F. 133°.

5

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

10

(2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Propoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

15

(2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

### Beispiel 11

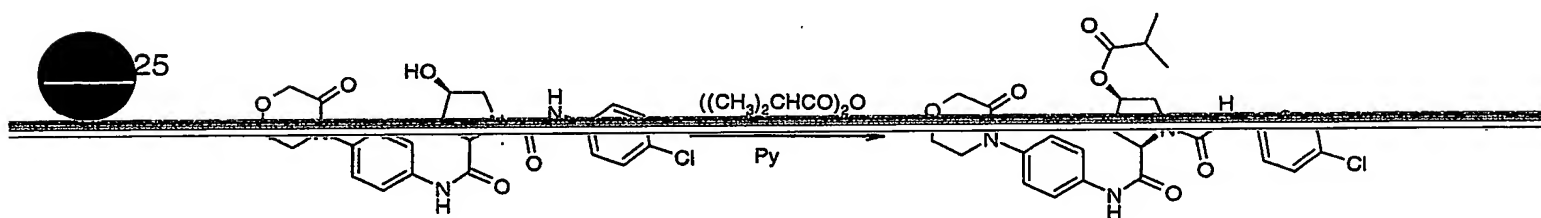
20

Die Herstellung von Isobuttersäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester ("A12") erfolgt analog nachstehendem Schema:

30

Eine Lösung von 0.2 g (0.44 mmol) "A8" und 0.146 ml Isobuttersäureanhydrid in 1 ml Pyridin wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 10 ml Essigsäureethylester versetzt und die Essigsäureethylester-Lösung nacheinander mit je 5 ml 1N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen

35



und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 183 mg (79.3%) Isobuttersäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester ("12") als weisse Kristalle, ESI 529, F. 129°.

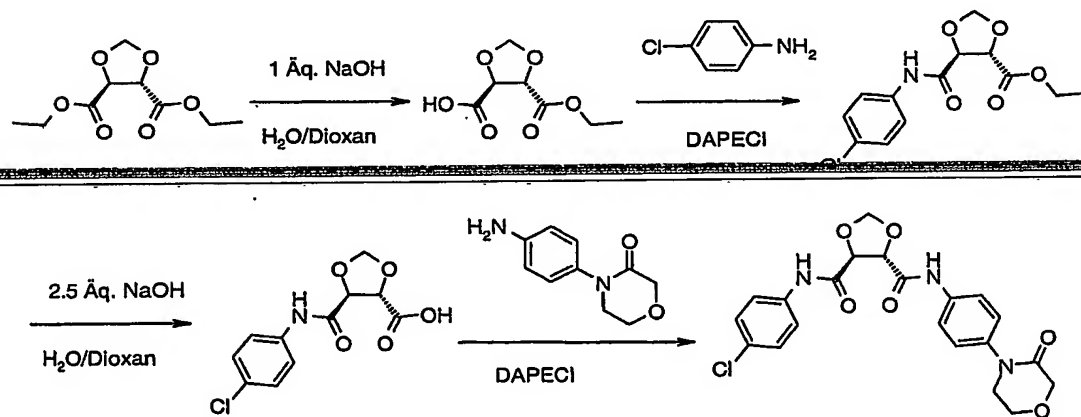
Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Propionsäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester, ESI 515;

Essigsäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester, ESI 501, F. 148°.

### Beispiel 12

Die Herstellung von [1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid} erfolgt analog nachstehendem Schema:



Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

[1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

[1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

[1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

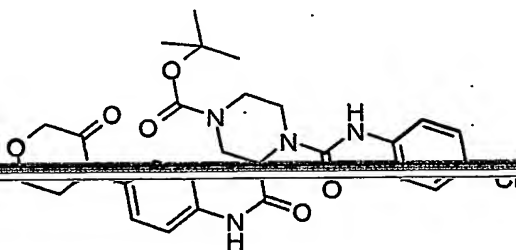
[1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

[1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid}.

### Beispiel 13

Analog Beispiel 7 erhält man durch Umsetzung von 1-BOC-piperazin-2-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid mit 4-Chlorphenylisocyanat die Verbindung

1-BOC-piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl]-amid-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}



Durch Abspaltung der BOC-Gruppe erhält man Piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl]-amid-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Chlorphenylisocyanat mit [1,3]Oxazinan-4-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid

die Verbindung

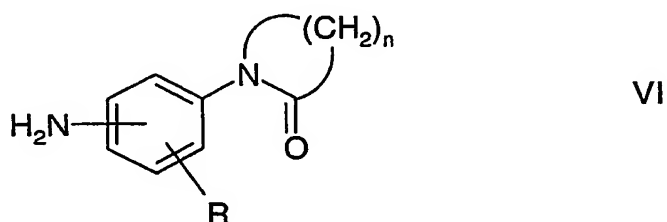
[1,3]Oxazinan-3,4-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl]-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid}.

5

#### 14. Beispiele zur Herstellung von Zwischenverbindungen

14.1 Nach folgendem Schema lassen sich **alle** Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.

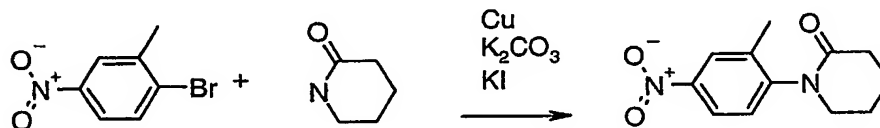
10



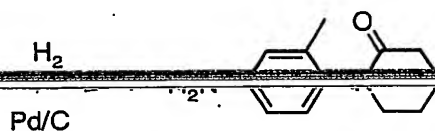
15

Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-on:

20



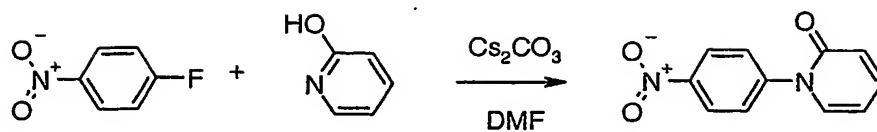
25



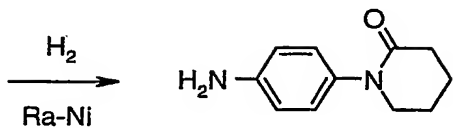
30

14.2 Synthese des Phenylpiperidonbausteins ohne Methylgruppe:

35



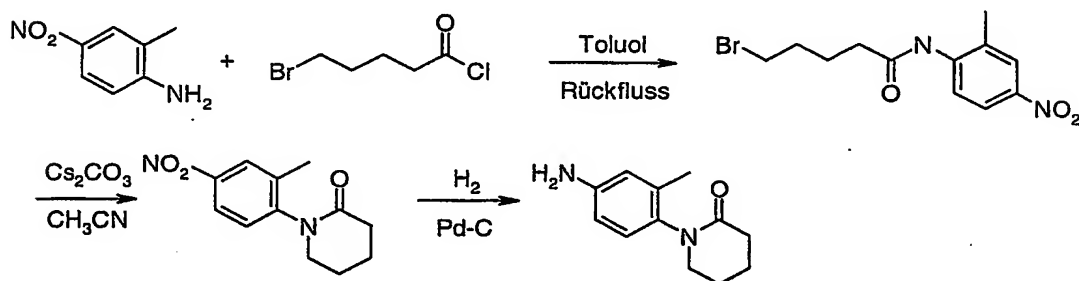
5



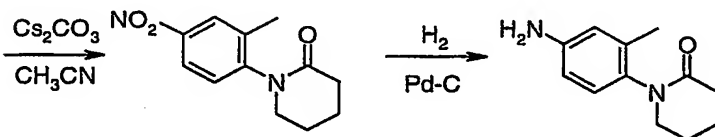
10

Die Herstellung von 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on erfolgt z.B. wie nachfolgend angegeben:

15

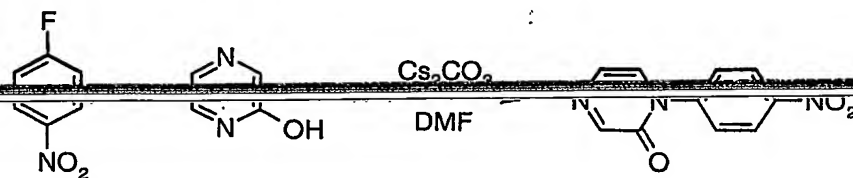


20

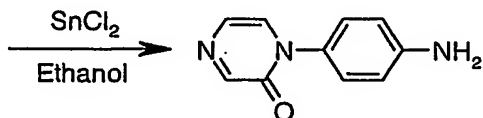


### 14.3 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyrazin-2-on

25

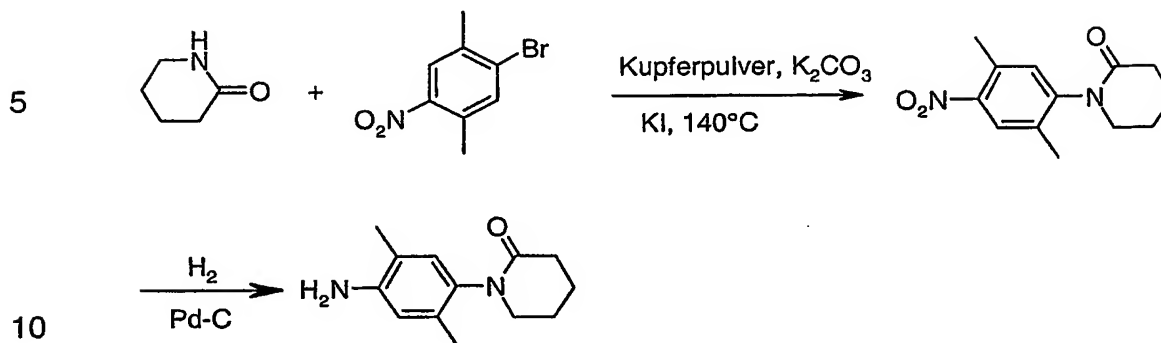


30

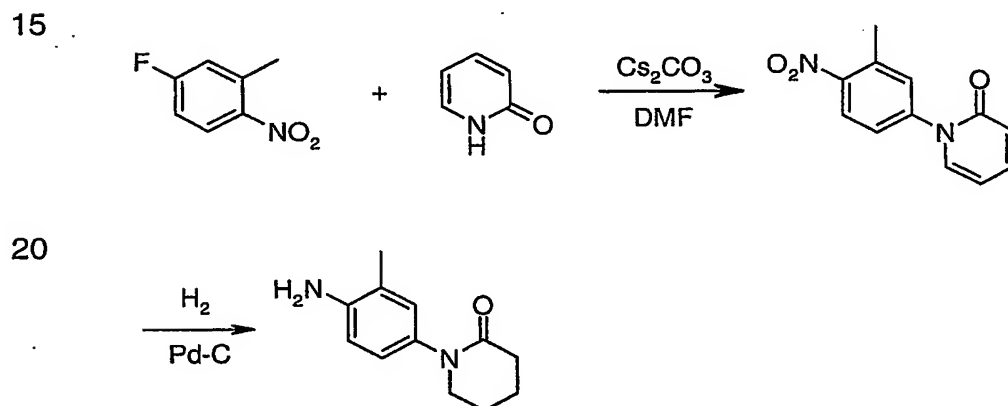


35

## 14.4 1-(4-Amino-2,5-dimethyl-phenyl)-piperidin-2-on

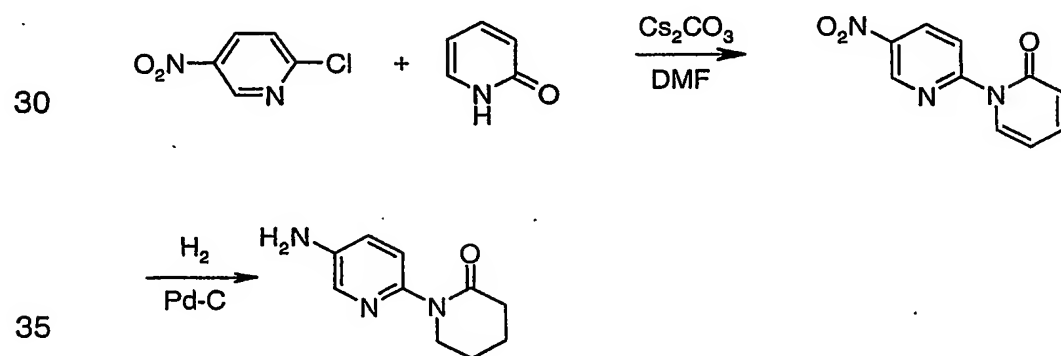


## 14.5 1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-piperidin-2-on

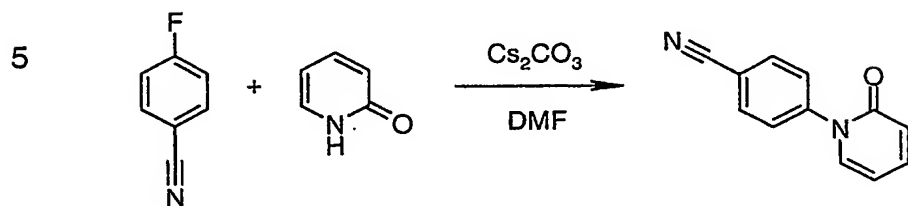


25

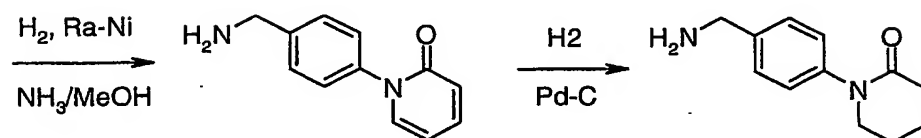
## 14.6 1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-piperidin-2-on



## 14.7 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-piperidin-2-on



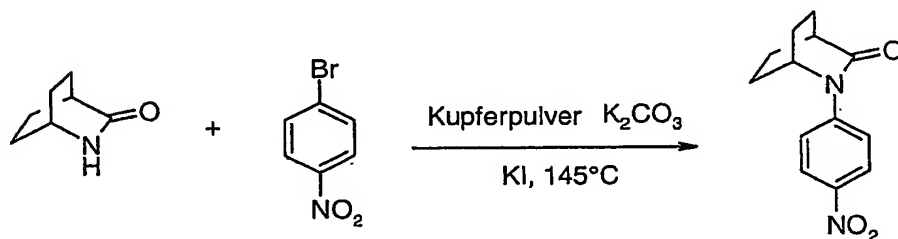
10



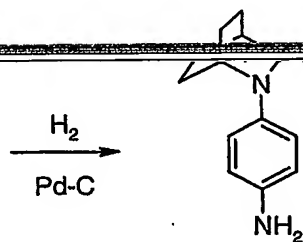
15

## 14.8 2-(4-Amino-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on

20



25

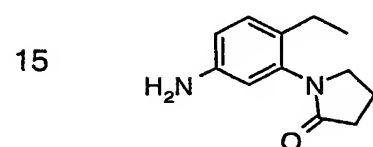
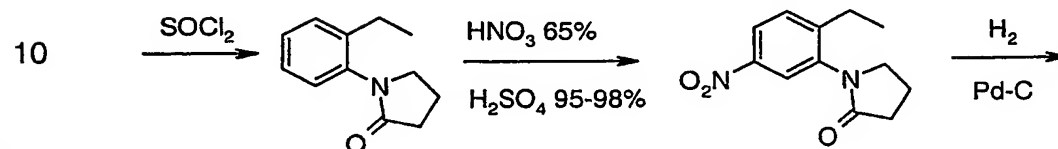
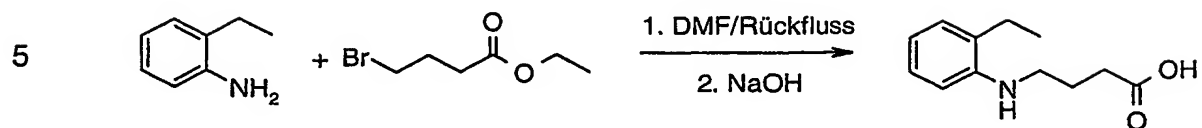


30

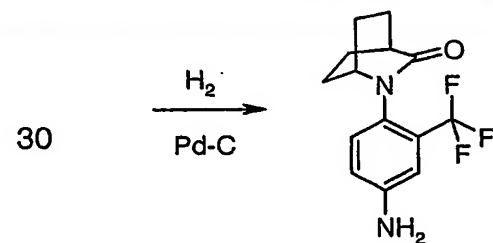
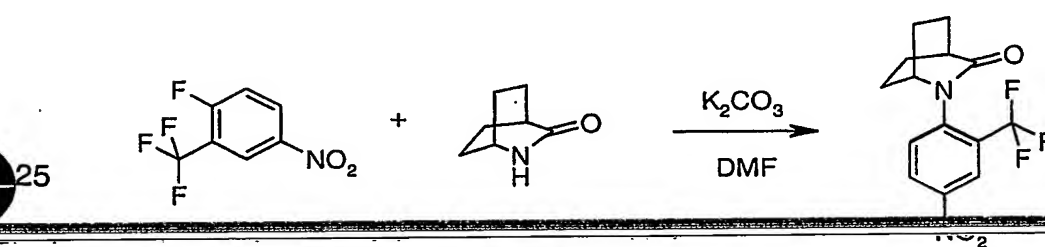
35



### 14.9 1-(3-Amino-6-ethyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on

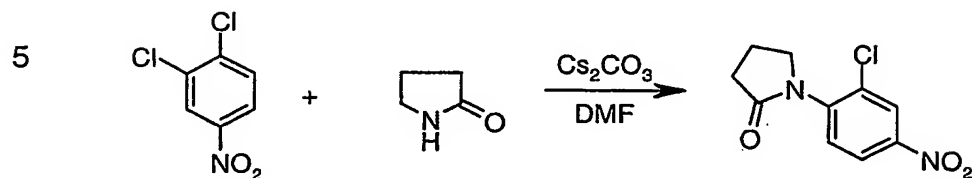


14.10 2-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on

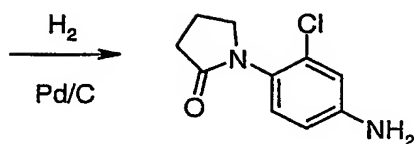


35

14.11 1-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-pyrrolidin-2-on

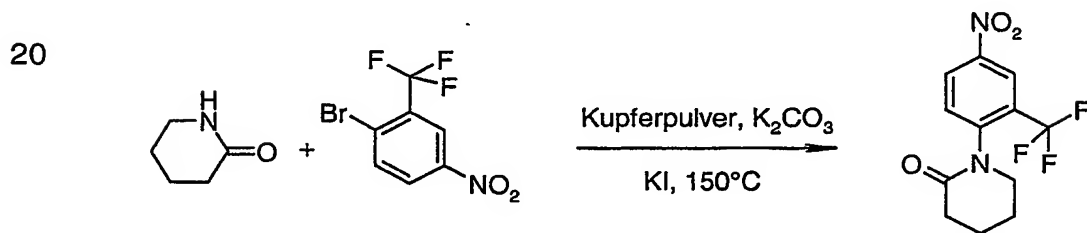


10

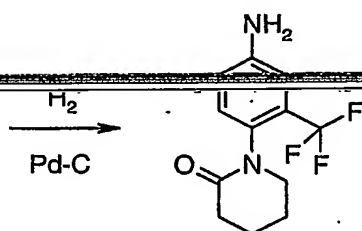


15

14.12 1-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-piperidin-2-on



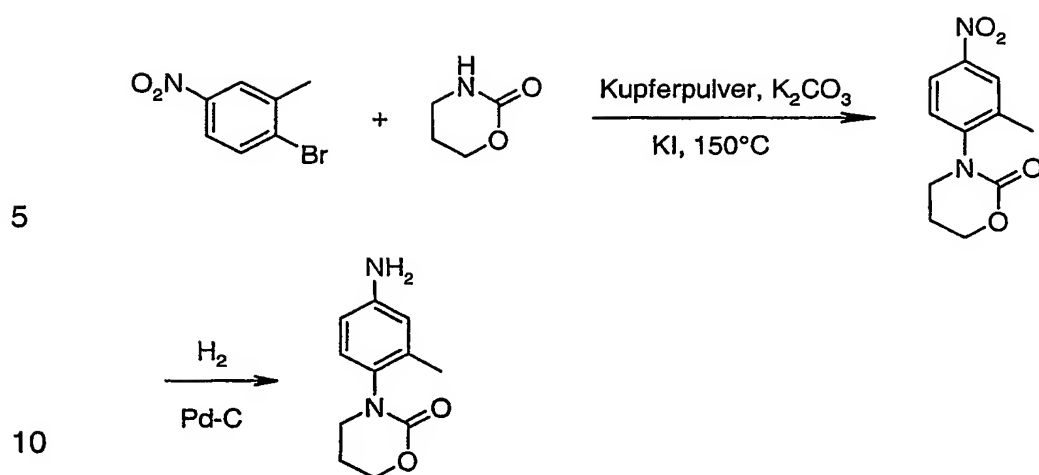
25



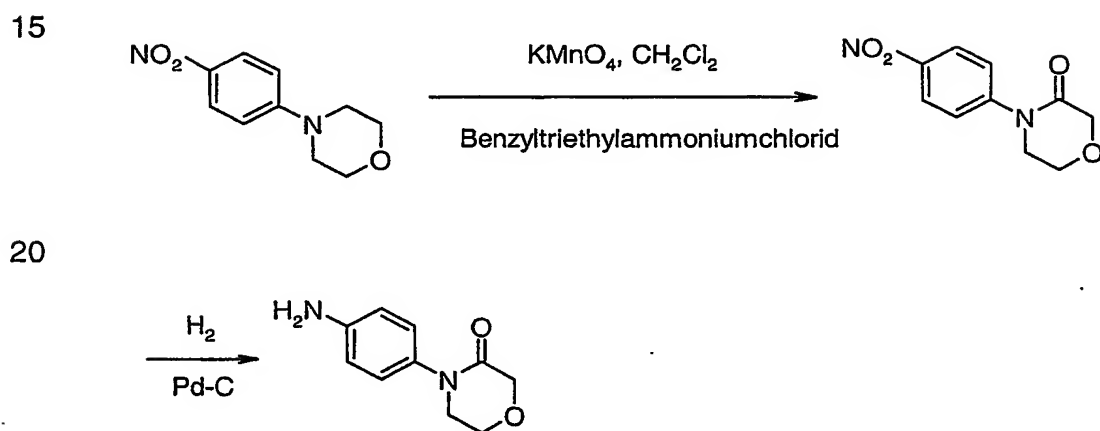
30

14.13 3-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-[1,3]oxazinan-2-on

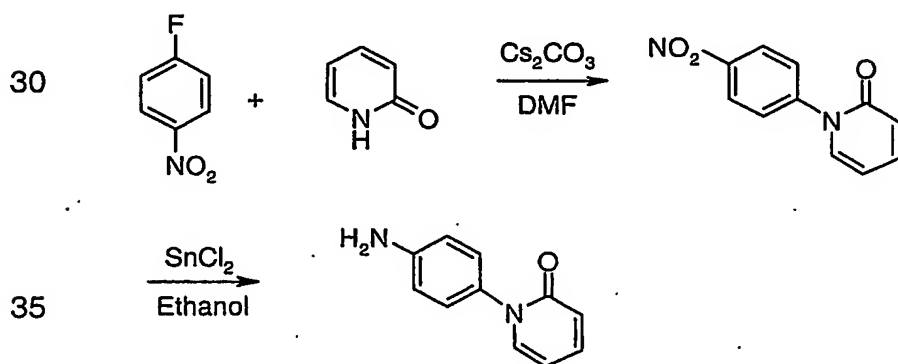
35



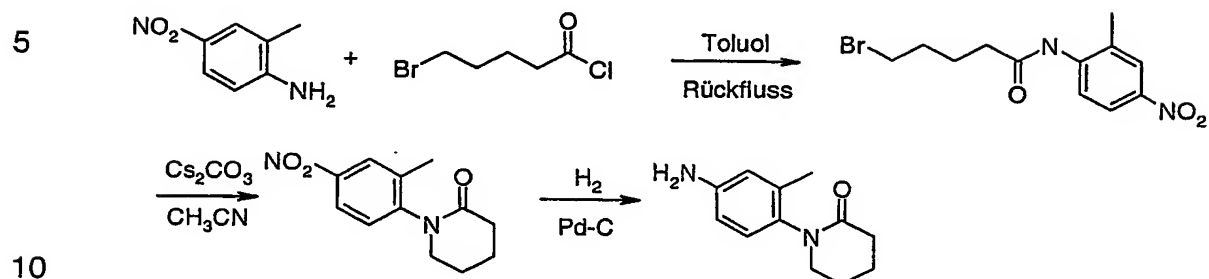
14.14 4-(4-Amino-phenyl)-morpholin-3-on



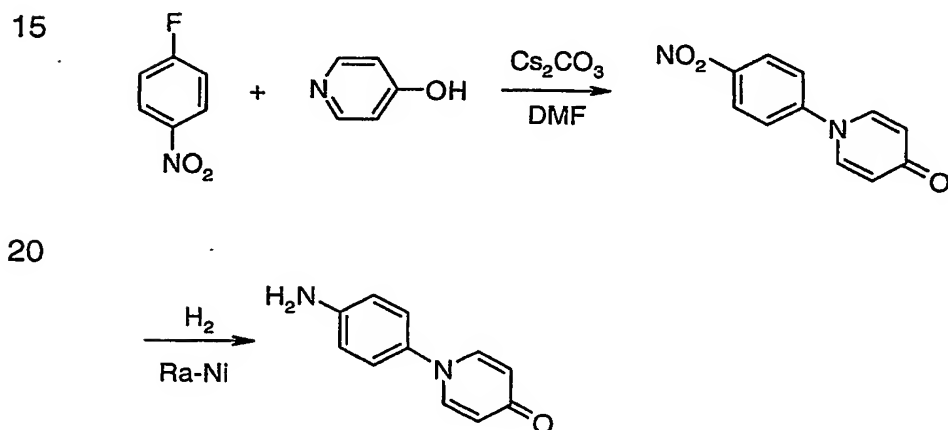
25 14.15 4-(4-Amino-phenyl)-pyridin-2-on



14.16 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on

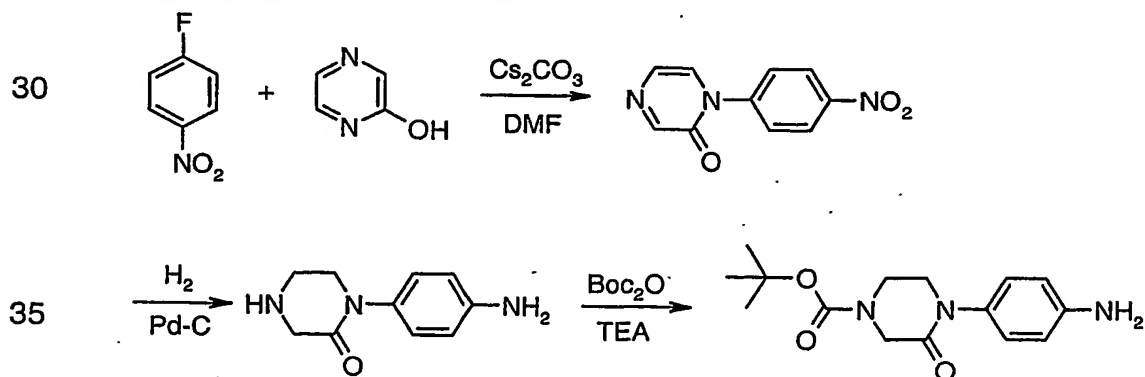


14.17 1-(4-Amino-phenyl)-1H-pyridin-4-on

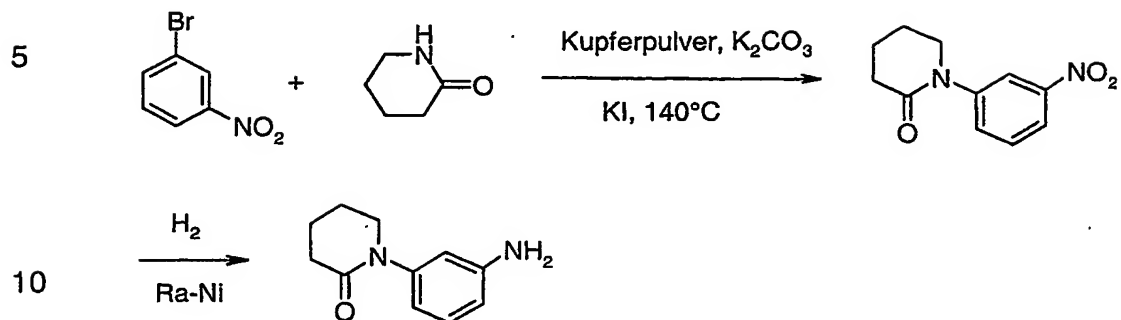


25

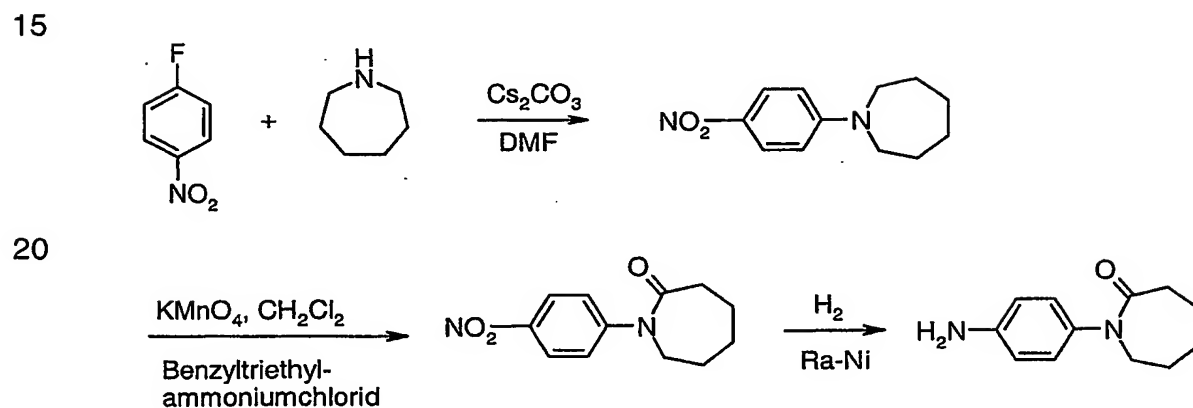
14.18 1-(4-Amino-phenyl)-4-tert-butyl-piperidin-2-on



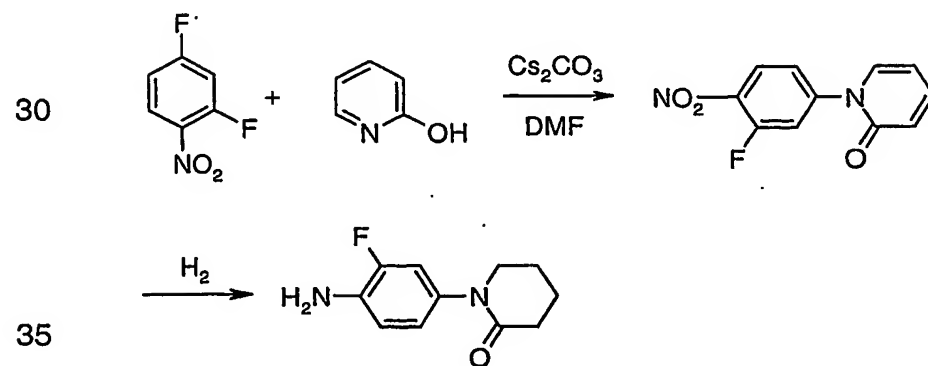
14.19 1-(3-Aminophenyl)-piperidin-2-on



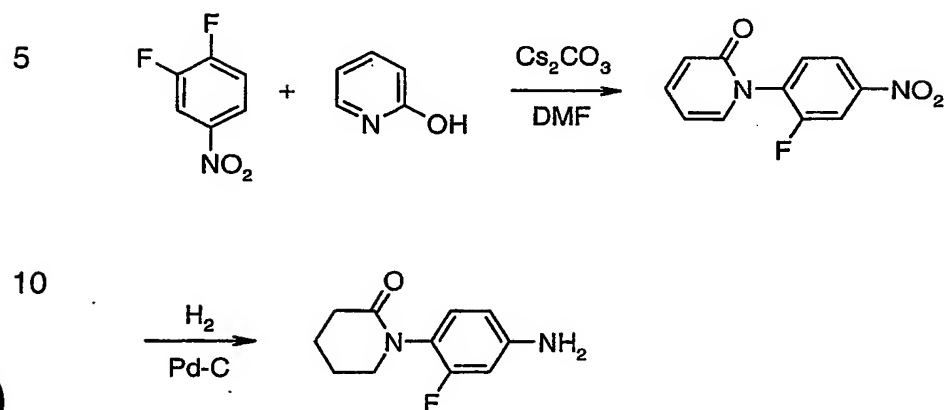
14.20 1-(4-Amino-phenyl)-2-caprolactam



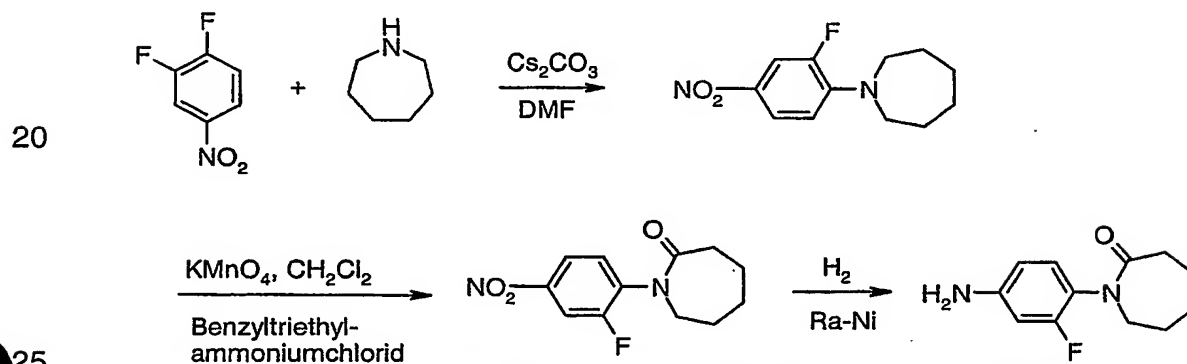
25 14.21 1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



14.22 1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-piperidin-2-on



14.23 1-(4-Amino-2-fluor)-2-caprolactam



30

35

Pharmakologische Daten

## Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

Verbindung Nr.	FXa-IC <sub>50</sub> [M]	TF/FVIIa-IC <sub>50</sub> [M]
"A1"	$1.8 \times 10^{-8}$	$2.3 \times 10^{-8}$
"A2"	$2.7 \times 10^{-8}$	
"AB1"	$1.8 \times 10^{-8}$	$3.9 \times 10^{-8}$
"A6"	$3.7 \times 10^{-9}$	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatrium-  
hydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salz-  
säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt,  
10 unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes In-  
jektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel B: Suppositorien**

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit  
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt  
erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  
 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkonium-  
chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein,  
25 füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in  
Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

30 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline  
unter aseptischen Bedingungen.

35



### Beispiel E: Tabletten

5

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

### Beispiel F: Dragees

10

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

### Beispiel G: Kapseln

20

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

### Beispiel H: Ampullen

25

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingun-

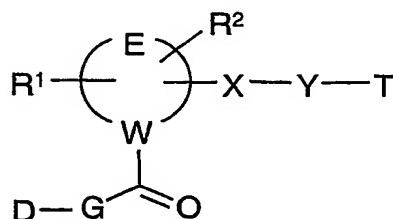
Wirkstoff.

30

35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

$\text{R}^1, \text{R}^2$

jeweils unabhängig voneinander H, =O, Hal, A, Ethinyl,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{N}_3$ ,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-Ar}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-Het}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-Cycloalkyl}$ ,  $-\text{OCOR}^3$ ,  $-\text{OCON}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$  oder  $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$

zusammen auch einen bicyclisch oder spirocyclisch gebundenen 3- bis 7-gliedrigen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

$\text{R}^3$

H, A,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-Ar}'$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-Het}'$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-Cycloalkyl}$ ,

$\text{R}^4$

H oder A,

W

N,  $\text{CR}^3$ , oder ein  $\text{sp}^2$  hybridisiertes C-Atom,

E

zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen

D

der eine Doppelbindung enthalten kann,

einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Hal, A,  $\text{OR}^3$ ,  $\text{N}(\text{R}^3)_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^3$  oder  $\text{CON}(\text{R}^3)_2$  substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

G

$-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-n-}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-nNR}^3\text{-}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-nO-}$  oder  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-nS-}$ ,

X

$-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-nCONR}^3\text{-C}(\text{R}^4)_2\text{-n-}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-nNR}^3\text{CO-C}(\text{R}^4)_2\text{-n-}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-nNR}^3\text{-C}(\text{R}^4)_2\text{-n-}$  oder  $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-nO-C}(\text{R}^4)_2\text{-n-}$ ,

	Y	Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
	T	einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch
5		$=O$ , $=S$ , $=NR^3$ , $=N-CN$ , $=N-NO_2$ , $=NOR^3$ , $=NCOR^3$ , $=NCOOR^3$ , $=NOCOR^3$ substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch $R^3$ , Hal, A, $-[C(R^4)_2]_n-Ar$ , $-[C(R^4)_2]_n-Het$ , $-[C(R^4)_2]_n-Cycloalkyl$ , $OR^3$ , $N(R^3)_2$ , $NO_2$ , $CN$ , $COOR^3$ , $CON(R^3)_2$ , $NR^3COA$ , $NR^3CON(R^3)_2$ , $NR^3SO_2A$ , $COR^3$ , $SO_2NR^3$ und/oder $S(O)_nA$ substituiert sein kann,
10		
	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
15		
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $OR^3$ , $N(R^3)_2$ , $NO_2$ , $CN$ , $COOR^3$ , $CON(R^3)_2$ , $NR^3COA$ , $NR^3CON(R^3)_2$ , $NR^3SO_2A$ , $COR^3$ , $SO_2N(R^3)_2$ , $S(O)_nA$ , $-[C(R^4)_2]_n-COOR^3$ oder $-O[C(R^4)_2]_n-COOR^3$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
20		
	Ar'	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch
25		$NR^4COA$ , $NR^4CON(R^4)_2$ , $NR^4SO_2A$ , $COR^4$ , $SO_2N(R^4)_2$ , $S(O)_nA$ , $-[C(R^4)_2]_n-COOR^4$ oder $-O[C(R^4)_2]_n-COOR^4$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
30	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-[C(R^4)_2]_n-Ar$ , $-[C(R^4)_2]_n-Het'$ , $-[C(R^4)_2]_n-Cycloalkyl$ , $OR^3$ , $N(R^3)_2$ , $NR^3CON(R^3)_2$ , $NO_2$ , $CN$ ,
35		

5  
10  
Het'  $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{-COOR}^3$ ,  $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{-CON(R}^3\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^3\text{COA}$ ,  
 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^3$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^3$ ,  $\text{S(O)}_m\text{A}$  und/oder  
Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,  
einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten  
oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-  
und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder  
zweifach durch Carbonylsauerstoff,  $=\text{S}$ ,  $=\text{N(R}^4\text{)}_2$ , Hal, A,  
 $\text{OR}^4$ ,  $\text{N(R}^4\text{)}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CON(R}^4\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^4\text{COA}$ ,  
 $\text{NR}^4\text{CON(R}^4\text{)}_2$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4$  und/oder  
 $\text{S(O)}_n\text{A}$  substituiert sein kann,

15  
Hal F, Cl, Br oder I,  
n 0, 1 oder 2,  
o 1, 2 oder 3

bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

20

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

25  
D einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder  
zweifach durch Hal substituierten aromatischen Carbo- oder  
Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

bedeutet

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

30

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

35  
D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl  
oder Thienyl bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3 ,  
worin

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, =O,  $\text{COOR}^3$ , OH, OA,  $\text{NH}_2$ , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  $\text{N}_3$ , Ethinyl, Vinyl, Allyloxy,  $-\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NHCOA}$  oder  $\text{NHSO}_2\text{A}$ ,

10

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,  
worin

G  $(\text{CH}_2)_n$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NH-}$

20

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

worin

X  $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^3\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n-$  bedeutet,

30

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6,  
worin

X CONH bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

Y Ar-diyl bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10

9. Verbindungen nach den Ansprüchen 1-8, worin

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen bedeutet,

15

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20

10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin

25

~~T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten~~

Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist,

30

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35

11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin

5 T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes  
Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl,  
Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-  
1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

10

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,  
worin

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA,  
SO<sub>2</sub>A, COOR<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder CN substituiertes Phenyl,

15

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und  
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen  
Verhältnissen.

20

13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12,  
worin

D einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein-  
oder zweifach durch Hal substituierten aromatischen

25

Atomen,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, =O, COOR<sup>3</sup>, OH,  
OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>,  
Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>, NHCOA oder NHSO<sub>2</sub>A,

30

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis  
6-gliedrigen Carbocyclus,

R<sup>3</sup> H oder A,

35

R<sup>4</sup> H oder A,

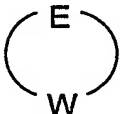
W N, CR<sup>3</sup>, oder ein sp<sup>2</sup> hybridisiertes C-Atom,

	E	zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen, der eine Doppelbindung enthalten kann,
5	G	$(CH_2)_n$ oder $(CH_2)_nNH-$ ,
	X	$-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ ,
	Y	Ar-diyl,
	Ar	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, $SO_2A$ , $COOR^2$ , $SO_2NH_2$ oder CN substituiertes Phenyl,
10		
	T	einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiert ist,
15		
	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
20		
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	n	0, 1 oder 2,
		bedeuten,
		sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
25		

30	14.	Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, worin
	D	ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl,
	$R^1, R^2$	jeweils unabhängig voneinander H, =O, $COOR^3$ , OH, OA, $NH_2$ , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, $N_3$ , Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, $-OCOR^3$ , $NHCOA$ oder $NHSO_2A$ ,
35		



- 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35
- $R^1$  und  $R^2$  zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,  
 $R^3$  H oder A,  
 $R^4$  H oder A,  
W N,  $CR^3$ , oder ein  $sp^2$  hybridisiertes C-Atom,  
E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen, der eine Doppelbindung enthalten kann,  
G  $(CH_2)_n$  oder  $(CH_2)_nNH$ -,  
X CONH-,  
Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,  
T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,  
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
n 0, 1 oder 2,  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14, worin

	D	ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl
5	R <sup>1</sup>	H, =O, COOR <sup>3</sup> , OH, OA, NH <sub>2</sub> , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N <sub>3</sub> , Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR <sup>3</sup> , NHCOA oder NHSO <sub>2</sub> A,
	R <sup>2</sup>	H, =O, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
10	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup>	zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,
	R <sup>3</sup>	H oder A,
	R <sup>4</sup>	H oder A,
15		Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-oder 3,5-diyl, Thiazolidin-3,4-diyl, 2,5-Dihydro-1 <i>H</i> -pyrrol-1,5-diyl, [1,3]-Dioxolan-4,5-diyl, [1,3]-Oxazinan-3,4-diyl, Piperazin-1,4-diyl, Tetrahydrofuran-3,4-diyl oder Azetidin-1,2-diyl,
20	G	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NH-,
	X	CONH,
25	Y	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen
30	T	ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1 <i>H</i> -Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2 <i>H</i> -Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl;
35	A	unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen und worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
	Hal	F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

16. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

10

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-  
[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-  
methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

15

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-  
fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-  
fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

20

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-  
trifluormethyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(R)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-  
methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

25

(R)-Pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-  
(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},

30

(R)-2,5-Dihydro-pyrrol-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-  
amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(R)-1-(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-  
N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(R)-1-(5-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-  
N-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

35

(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-  
 {[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-  
 {[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

5

(4R,5S)- 5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-  
 phenyl)-amid]-4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-  
 phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

10

(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-  
 {[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-  
 phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

15

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-  
 phenyl)-amid]-4-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-  
 phenyl)-amid]-4-[[3-chlor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

20

(4R,5R)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-  
 phenyl)-amid]-4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(4R,5S)-5-Methyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-  
 phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},

25

(R)-Oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-  
 {[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},

---

[3-chlor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

30

(S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-  
 {[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(S)-1,1-Dioxo-1 $\lambda^6$ -thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-  
 phenyl)-amid] 4-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(S)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-  
 {[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

35

(S)-1,1-Dioxo-1 $\lambda^6$ -thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-  
 phenyl)-amid] 4-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

- (R)-Thiazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-[(4-chlor-phenyl)-amid]-4-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],
- 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,
- 5 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,
- 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid,
- 10 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],
- (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],
- 15 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid],
- (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],
- 20 (R)-4,4-Dimethoxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],
- (R)-4,4-Dimethoxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(5-chlorpyridin-2-yl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],
- 25 (R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],
- 30 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],
- (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],
- 35 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},

(2R,3R)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,3S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[3-fluor-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

3,4-Dihydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4S)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4S)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Azido-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

~~(2R,4R)-4-Amino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},~~  
phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Acetamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4S)-4-Methylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Methylsulfonylamino-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

- (2R,4R)-4-Ethoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
- (2R,4R)-4-Propoxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
- 5 (2R,4R)-4-Allyloxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
- Isobuttersäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester,
- 10 Propionsäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester,
- Essigsäure-(3R,5R)-1-(4-chlor-phenyl-carbamoyl)-5-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-3-yl-ester,
- 15 [1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
- [1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
- [1,3]Dioxolan-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},
- 20 [1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
- [1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[3-methyl-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
- 25 ~~[1,3]Dioxolan-2,2-dimethyl-4,5-dicarbonsäure-4-[(4-chlorphenyl)-amid]-5-[[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid},~~
- ~~1-BOC-piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},~~
- 30 Piperazin-1,2-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
- [1,3]Oxazinan-3,4-dicarbonsäure-1-[4-chlorphenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},
- 35 (2R,4S)-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid},

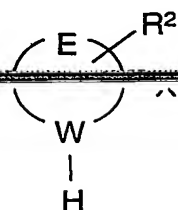
4-Oxa-6-aza-spiro[2.4]heptan-6,7-dicarbonsäure-6-[(4-chlorphenyl)-amid]-7-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid],  
 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(6-chlorpyridin-3-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amid],  
 (2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(6-chlorpyridin-3-yl)-amid]-2-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amid],

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  
 W N und  
 G NH bedeuten,

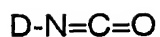
eine Verbindung der Formel II



worin  
 $R^1$ ,  $R^2$ , E, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
 und W N bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III





III

worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

5

umsetzt,

oder

10

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin

X  $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^3\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n-$  bedeutet,

15

eine Verbindung der Formel IV



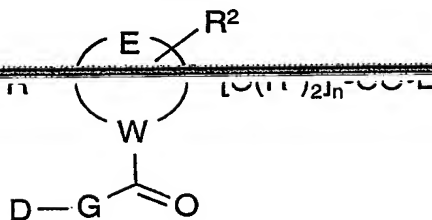
IV

worin  $\text{R}^3$ , n, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

mit einer Verbindung der Formel V

25



V

30

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ , D, E, G, W und n die in Anspruch 1 angegebene  
Bedeutung haben,

35

umsetzt,

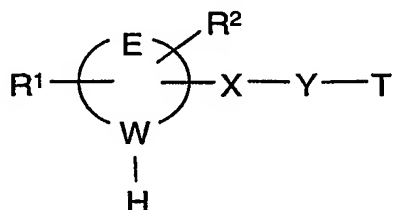
oder

5

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin W N bedeutet,

eine Verbindung der Formel II

10



II

15

worin

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , E, X, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

und W N bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel VI

25

D-G-CO-L

VI

worin D und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

30

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

35

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

18. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
- 5 19. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
- 10 20. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 15 21. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 20 mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
22. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur
- 25 ~~Behandlung der Thrombose, Myocardialinfarkt, Schlaganfall, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.~~
- 30 Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
23. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
- 35

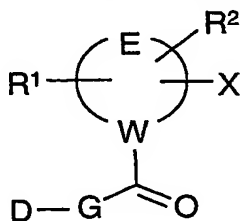
und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

- 5 24. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
- 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,
- 15 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25. Zwischenverbindungen der Formel I-1

20



I-1

25

worin

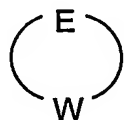
D ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Pyridyl

oder Thienyl,

R<sup>1</sup> H, OH, OA, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder Ethinyl,

30

R<sup>2</sup> H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,



Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-

35

oder 3,5-diyl,

G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-,

X        COOH,  
 A        Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
 Hal      F, Cl, Br oder I,  
 n        0, 1 oder 2,

5

bedeuten,

sowie deren Isomere und Salze.

10

26. Verbindungen nach Anspruch 25, ausgewählt aus der Gruppe  
 3-(4-Chlorphenylcarbamoyl)-oxazolidin-4-carbonsäure,  
 3-(5-Chlorthiophen-2-carbonyl)-oxazolidin-5-carbonsäure,  
 sowie deren Isomere und Salze.

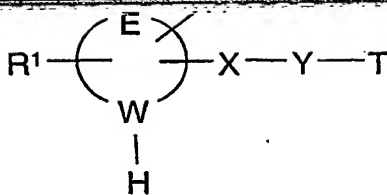
15

27. Zwischenverbindungen ausgewählt aus der Gruppe  
 (2R,4S)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure,  
 (2R,4R)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure,  
 (2R,4S)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-alkylester,  
 (2R,4R)-BOC-4-Ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-alkylester,  
 wobei alkyl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome hat,  
 sowie deren Isomere und Salze.

20

28. Zwischenverbindungen der Formel I-2

25



30

I-2

worin

$\text{R}^1$         H,  $\text{COOR}^3$ , OH, OA,  $\text{NH}_2$ , Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-  
 Atomen,  $\text{N}_3$ , Ethynyl, Vinyl, Allyloxy,  $-\text{OCOR}^3$ ,  $\text{NHCOA}$  oder  
 $\text{NHSO}_2\text{A}$ ,

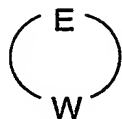
35

$\text{R}^2$         H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch einen spirocyclisch gebundenen 3- bis 6-gliedrigen Carbocyclus,

$R^3$  H oder A,

5



Pyrrolidin-1,2-diyl, Piperidin-1,2-diyl, Oxazolidin-3,4-

oder 3,5-diyl,

G  $(CH_2)_n$  oder  $(CH_2)_nNH-$ ,

10

X CONH,

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,

15

T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

20

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

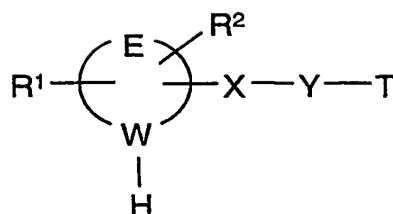
bedeuten,

sowie deren Isomere und Salze.

25

29 Verbindungen nach Anspruch 28 der Formel I-2a

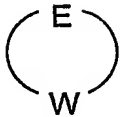
30



I-2a

worin

35

- 5  $R^1$  H, COOR<sup>3</sup>, OH, OA, NH<sub>2</sub>, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, N<sub>3</sub>, Ethinyl, Vinyl, Allyloxy, -OCOR<sup>3</sup>, NHCOA oder NHSO<sub>2</sub>A,
- $R^2$  H, OH, OA oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
- $R^3$  H oder A,
-  Pyrrolidin-1,2-diyl,
- 10 G (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH-,
- X CONH,
- Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Methyl, Trifluormethyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen,
- 15 T ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Pyrazin-1-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
- 20 A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1 oder 2,
- bedeuten, sowie deren Isomere und Salze.

25

~~30 Verbindungen nach Anspruch 29, ausgewählt aus der Gruppe~~

30

(S)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(R)-Pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

35

4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-N-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(R)-4,4-Dimethoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

(2R,4R)-4-Methoxy-pyrrolidin-2-carbonsäure-*N*-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amid,

5

sowie deren Isomere und Salze.

10

15

20

25

30

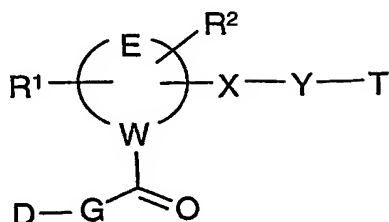
35



## Zusammenfassung

Neue Verbindungen der Formel I

5



10

worin

D, E, G, W, X, Y, T, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung

15

haben,

sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

20

25

30

35